Instituto de
Salud Pública
Ministerio de Salud

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

GUÍAS TÉCNICAS EN EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA
MARCO PARA LA INTERCAMBIABILIDAD

Q.F. Michelle Bone Benítez
SD. Biofarmacia y Equivalencia Terapéutica
Agencia Nacional de Medicamentos
Instituto de Salud Publica de Chile

Objetivos de la implementación de Guías Técnicas

Normativa inicial

- Norma Técnica N°131 "Norma que define los criterios destinados a establecer la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile" Aprobada mediante D.E. N°27/12.
- Guías Técnicas G-BIOF 01 (Estudios BE in vivo) y GBIOF 02 (Bioexención) (R.E. N°4886/08)

Actualización de Guías Técnicas D.E. N°17/19

- Complementar técnicamente las disposiciones vigente y ajustarse a los avances técnicos en la materia y a las prácticas que actualmente se ejecutan para la evaluación de estudios de bioequivalencia por autoridades de alta vigilancia sanitaria: US-FDA, EMA y directrices de la OMS.
- Se incorporaron las lineamientos para cambios post-validaciones de procesos de productos EQT y una guía para la validación métodos bioanalíticos.

Objetivos de la implementación de Nuevas Guías Técnicas

Los nuevos desafíos sobre lineamientos para demostrar EQT:

- Ampliar la posibilidad de acceso a productos genéricos intercambiables independiente de su forma farmacéutica, vía de administración y tipo de acción terapéutica (local o sistémica).

- Entregar directrices y criterios para la demostración de equivalencia terapéutica a formas farmacéuticas aun no contempladas en la actual normativa.

- Desarrollar nuevas Guías Técnicas ajustándose a los avances técnicos en la materia y a las prácticas que actualmente se ejecutan para la evaluación y ejecución de distintos tipos de estudios, aplicables según las formas farmacéuticas, vías de administración y sitio de acción (local o sistémica); de autoridades de alta vigilancia sanitaria: US-FDA, EMA y directrices de la OMS.

- Para los documentos técnicos que se están desarrollando, se ha recopilando conocimiento de normativas, guías técnicas, lineamientos y sugerencias, de las recomendaciones internacionales de autoridades de alta vigilancia sanitaria, como también del conocimiento derivado de la experiencia tanto teórica como práctica de evaluación de estudios por parte de esta autoridad nacional, para demostrar la equivalencia terapéutica.

Decreto Exento N° 27/12

"Norma Técnica Nº 131 Norma que define los criterios destinados a establecer la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile"

Decreto Exento N° 27/12

- **Decreto Exento N° 634/13**
- **Decreto Exento N° 858/13**
  - "ANEXO 1"; denominado "Estudios de Bioequivalencia para establecer Equivalencia Terapéutica en formas farmacéuticas sólidas orales de liberación no convencional"
- **Decreto Exento N° 257/16**
- **Decreto Exento N°17/19**

Decreto Exento N°17/19

DIARIO OFICIAL
DE LA REPUBLICA DE CHILE
Ministerio del Interior y Seguridad Pública

I
SECCIÓN

LEYES, REGLAMENTOS, DECRETOS Y RESOLUCIONES DE ORDEN GENERAL

Núm. 42.310 | Jueves 21 de Marzo de 2019 | Página 1 de 3

Normas Generales

CVE 1563263

MINISTERIO DE SALUD

Subsecretaría de Salud Pública

MODIFICA DECRETO N° 27 EXENTO QUE APROBÓ LA "NORMA QUE DEFINE LOS CRITERIOS DESTINADOS A ESTABLECER LA EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA EN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN CHILE"

Núm. 17 exento.- Santiago, 12 de marzo de 2019.

Anexos aprobados de la Norma Técnica en Equivalencia Terapéutica

A) Modifíquese el párrafo segundo de su numeral 1.15, agregando la siguiente frase final, inmediatamente antes de su punto aparte:

"o por cualquier otra autoridad sanitaria que participe del "Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S)".

B) Incorpórense los siguientes anexos y sus respectivos textos:

• ANEXO N° 2:
Guía Técnica G-BIOF 01: Guía para la realización de estudios de biodisponibilidad comparativa en formas farmacéuticas sólidas de administración oral y acción sistémica.

• ANEXO N° 3:
Guía Técnica G-BIOF 02: Guía para optar a bioexención de estudios de biodisponibilidad comparativa.

• ANEXO N° 4:
Guía Técnica G-VMBA 01: Guía para la realización de la validación de la metodología bioanalítica de estudios de bioequivalencia in vivo.

• ANEXO N° 5:
Guía Técnica G-MOVAL 01: Guía Técnica para la presentación de modificaciones a procesos productivos validados de formas farmacéuticas sólidas post demostración de Equivalencia Terapéutica.

Guías Técnicas de Bioequivalencia en formas farmacéuticas sólidas de administración oral del D.E. N°17/19:

Reemplazan antiguas versiones de las guías técnicas de R.E. N°4886/08

Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud
Gobierno de Chile

Guía Técnica G-BIOF 01

Guía para la realización de estudios de biodisponibilidad comparativa en formas farmacéuticas sólidas de administración oral y acción sistémica.

Departamento Agencia Nacional de Medicamentos
Instituto de Salud Pública de Chile
Diciembre de 2018

MINISTERIO DE SALUD
JEFA DIVISIÓN DE POLÍTICAS PÚBLICAS SALUDABLES Y PROMOCIÓN

Página 1 de 21

Actualiza según lineamientos internacionales FDA, EMA y OMS

Incluye criterios para FF sólidas orales de liberación modificada.

Incluye modelos experimentales para determinar la permeabilidad intestinal

Actualiza en relación a los límites de proporcionalidad al comparar las distintas potencias

Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud
Gobierno de Chile

Guía Técnica G-BIOF 02

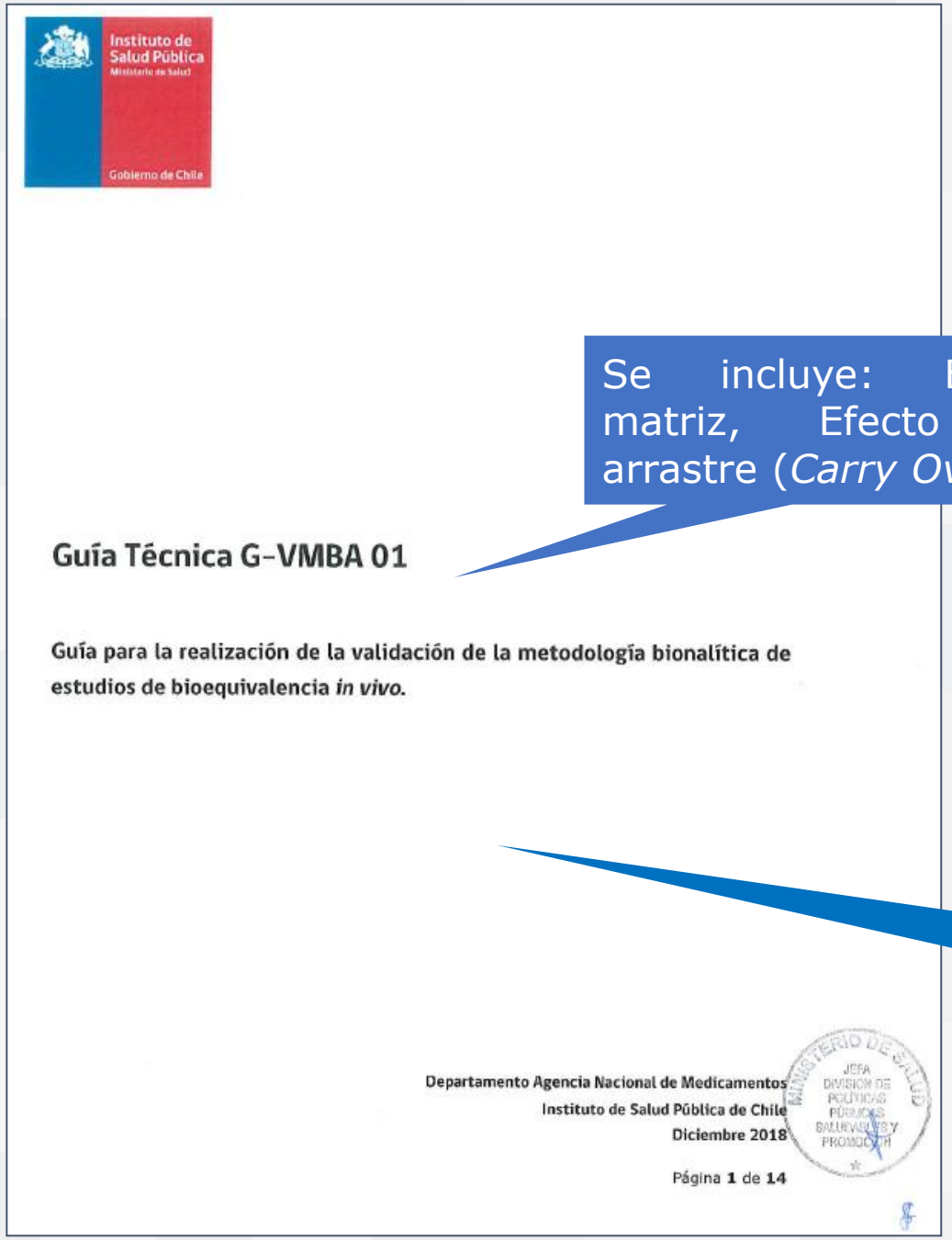
Guía para optar a bioexención de estudios de biodisponibilidad comparativa.

Departamento Agencia Nacional de Medicamentos
Instituto de Salud Pública de Chile
Diciembre 2018

MINISTERIO DE SALUD
JEFA DIVISIÓN DE POLÍTICAS PÚBLICAS SALUDABLES Y PROMOCIÓN

Página 1 de 23

ANEXO N°4: G-VMBA 01



Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud
Gobierno de Chile

Guía Técnica G-VMBA 01

Guía para la realización de la validación de la metodología bionalítica de estudios de bioequivalencia *in vivo*.

Departamento Agencia Nacional de Medicamentos
Instituto de Salud Pública de Chile
Diciembre 2018

Página 1 de 14

Se incluye: Efecto matriz, Efecto de arrastre (*Carry Over*)

ALCANCE

- Definir los **lineamientos para el desarrollo de la Validación de un Método Bioanalítico** para estudios de bioequivalencia *in vivo*, donde se busca medir concentraciones de los principios activos y/o metabolitos en matrices biológicas por métodos cromatográficos, y demostrar que el método es adecuado y confiable.
- También aborda aspectos específicos para el **análisis de las muestras y su verificación**:

Verificación por reanálisis *(Incurred Sample Reanalysis);* criterios de aceptación de corridas analíticas

ANEXO N°5, D.E. 27/12: G-MOVAL 01

Productos sólidos de liberación inmediata y modificada

Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud
Gobierno de Chile

Guía Técnica G–MOVAL 01

Guía Técnica para la presentación de modificaciones a procesos productivos validados de formas farmacéuticas sólidas post demostración de Equivalencia Terapéutica.

Departamento Agencia Nacional de Medicamentos
Instituto de Salud Pública de Chile
Diciembre de 2018

Desarrollo de Guía Técnica Modificaciones Post Validación de Procesos

2016

Redacción y consulta interna en ANAMED

Jul - Sep 2016

Proceso de Consulta Pública

2017

Versión final del documento técnico

2018

Revisión de Asesoría Jurídica ISP y de Minsal

Desarrollo de herramientas

2019

D.E. 17/19 MINSAL publicado 21-03-2019, modifica D.E. 27/12

Cambios considerados en la G-MOVAL 01

1. **CAMBIOS EN LA FORMULACIÓN**
2. **CAMBIOS EN EL SITIO DE FABRICACIÓN**
3. **CAMBIOS EN EL TAMAÑO DE LOTE**
4. **CAMBIOS EN EQUIPOS DE MANUFACTURA**
5. **CAMBIO O INCLUSIÓN DE FABRICANTE DEL O LOS PRINCIPIO(S) ACTIVOS(S)**

Para todos los productos EQT

Categorización del cambio

NIVEL 1

CAMBIOS MENORES que no afectarán bajo ningún caso el desempeño del producto, sólo se debe notificar a la autoridad.

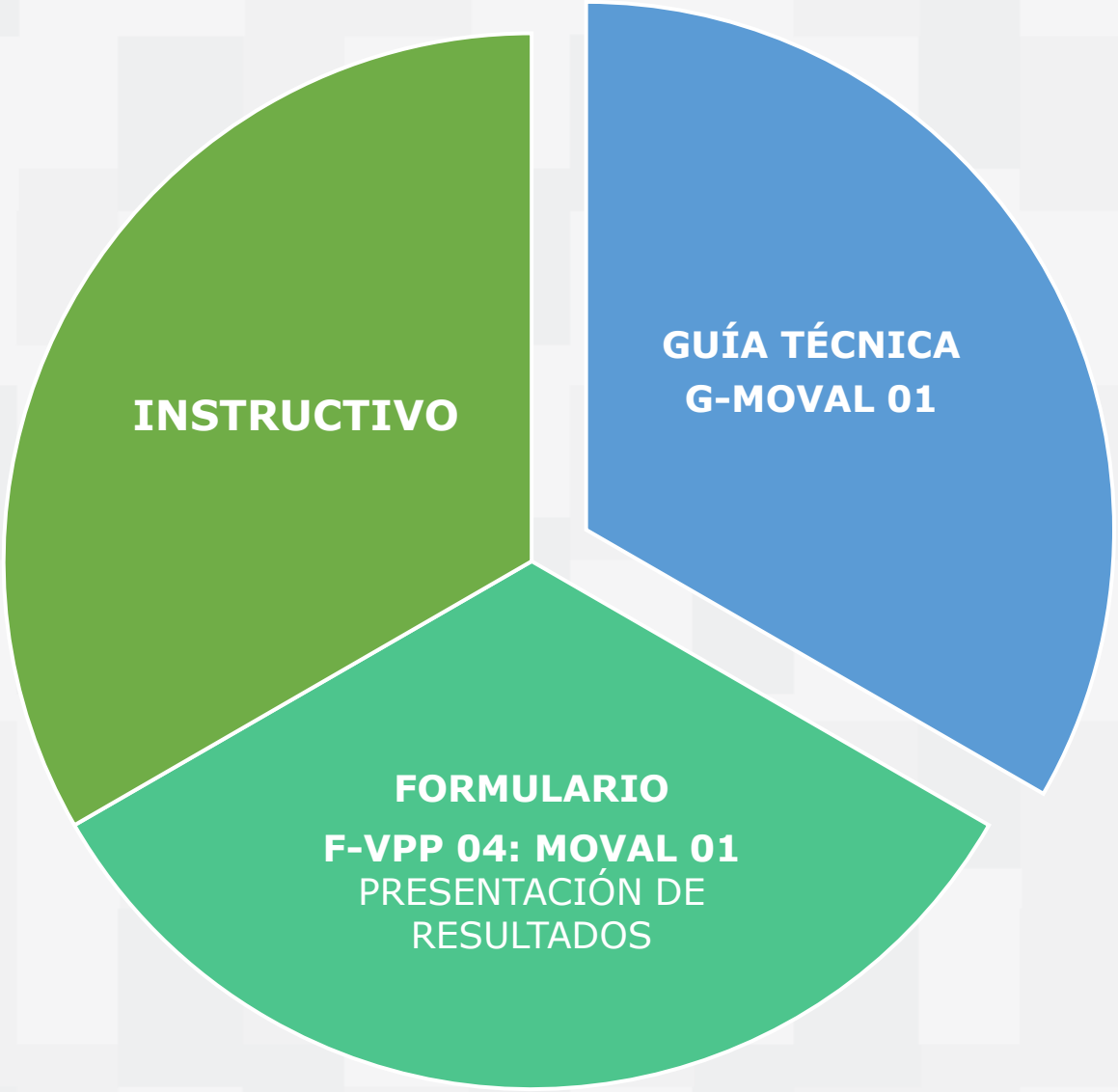
NIVEL 2

CAMBIOS MODERADOS que no deberían tener un impacto en el producto se realiza una presentación a la autoridad continuando la distribución del producto después de realizado el cambio.

NIVEL 3

CAMBIOS MAYORES, que requieren una autorización previa de la autoridad antes de llevarlos a cabo.

Presentación de Resultados: Herramientas en desarrollo



Instituto de
Salud Pública
Ministerio de Salud

NUEVAS GUÍAS TÉCNICAS EN DESARROLLO

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

Guías Técnicas en desarrollo durante el 2019 …

Anexo 1
Guía Técnica G-BIOF 01
Otras formas farmacéuticas de administración oral con acción sistémica: **Suspensiones y comprimidos bucodispersables**

G-BIOF 03

FF de administración oral con acción local en tracto gastrointestinal

G-BIOF 04

Administración tópica y en mucosas, de acción local

G-BIOF 05

Sistemas terapéuticos transdérmicos y parches de acción local

G-BIOF 06

Administración por vía inhalatoria

G-BIOF 07

FF complejas no biológicas administradas por vía parenteral

Alcance de las nuevas Guías Técnicas

G-BIOF 03

Medicamentos de administración oral de acción local en el tracto gastrointestinal

- Aplica para el desarrollo de estudios para demostración de equivalencia terapéutica para aquellas formas farmacéuticas de administración oral de acción local en el tracto gastrointestinal.
- Considera:
  - Estudios de unión en equilibrio y cinéticos
  - Estudios farmacocinéticos in vivo en conjunto de estudios disolución in vitro

G-BIOF 04

Medicamentos de administración tópica y en mucosas, de acción local

- Establece los lineamientos para demostrar la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos tópicos, formulados con un objetivo terapéutico local y de administración local, y se consideran las formas farmacéuticas de administración ocular, ótica, rectal, vaginal, nasal y cutánea o dérmica.
- Anexo I Estudio de liberación *in vitro* (IVRT)
- Anexo II Estudio de permeación en piel *in vitro* (IVPT)
- Anexo III Estudio in vivo sobre el estrato córneo (*Tape Stripping*)
- Anexo IV Estudio farmacodinámico de corticoides dermatológicos

Alcance de las nuevas Guías Técnicas

G-BIOF 05

Sistemas terapéuticos transdérmicos y parches de acción local.

- Aplica para el desarrollo de estudios para establecer equivalencia terapéutica en sistemas terapéuticos transdérmicos y parches de acción local.
- Considera posibilidad de exención de la prueba de bioequivalencia para otras potencias.
- Consideraciones para llevar a cabo un estudio de adhesividad.
- Consideraciones para llevar a cabo un estudio de sensibilidad e irritación.

G-BIOF 06

Inhaladores

- Establece criterios para la demostración de equivalencia terapéutica en medicamentos administrados por vía inhalatoria.
- Aborda los aspectos que dependen del rendimiento del dispositivo, mediante pruebas *in vitro* y controles de su desempeño. Incluye pautas para la evaluación del desempeño clínico, evaluar la eficacia y seguridad de estos productos.
  - Productos administrados por vía inhalatoria que se incluyen en el alcance de esta guía son:
  - Inhaladores de dosis medida presurizados pMDI con y sin espaciadores o cámaras.
  - Inhaladores de dosis medida operados por la respiración o no presurizados
  - Soluciones y suspensiones para nebulización.
  - Inhaladores de polvo seco (DPI) que utilizan un reservorio o una dosis pre-dispensada (multidosis o monodosis).

Alcance de las nuevas Guías Técnicas

G-BIOF 07

Medicamentos de complejos no biológicos

- Establece los lineamientos para demostrar la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos de fármacos complejos no biológicos que son formulados como soluciones acuosas o polvos para reconstituir como solución acuosa para ser administrados por vía parenteral.
- Criterios de evaluación de bioequivalencia de productos que presenten:
  - Albumina (unida a nanopartículas), Amfotericina B Liposomal, Doxorubicina Clorhidrato (Liposomal) y Complejo de Hierro-Azúcar.
  - Glatiramoides

Anexo N°1 G-BIOF 01

Medicamentos orales de acción sistémica, que correspondan a otras formas farmacéuticas

- Entrega lineamientos para realización de estudios comparativos requeridos para demostrar equivalencia terapéutica de productos de administración oral de acción sistémica, que correspondan a otras formas farmacéuticas, distintas a los comprimidos/cápsulas de liberación convencional:
  - Diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezcla de isómeros, complejos o derivados de un principio activo.
  - Suspensiones
  - Bucodispersables (en inglés *orodispersable tablet,* ODT)
  - Otras formulaciones: láminas bucodispersables, comprimidos o láminas bucales, tabletas sublinguales y entre otros deben ser abordados de manera similar a los ODT.
  - Comprimidos masticables

Instituto de
Salud Pública
Ministerio de Salud

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

GUÍAS TÉCNICAS EN EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA
MARCO PARA LA INTERCAMBIABILIDAD

Q.F. Michelle Bone Benítez
SD. Biofarmacia y Equivalencia Terapéutica
Agencia Nacional de Medicamentos
Instituto de Salud Publica de Chile